

Aus der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses

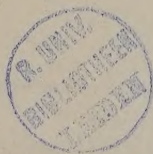
Offenbach am Main

Direktor: Prof. Dr.med. Herbert Lewin

Versuche über die Aktivität
menschlicher Choriongonadotropine (HCG)
im Harn schwangerer Frauen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von M.S.U. Siddiqui
aus Amroha (Indien)
1964



Dekan: Prof. Dr. J. Frey
Referent: Prof. Dr. H. Lewin
Koreferent: Prof. Dr. O. Käser
Mündl. Prüfung: 29.5.1964

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
I. <u>Die Hypophyse und ihre Hormone</u>	
Allgemeines	2
Die gonadotropen Hormone	4
Physiologie des Choriongonadotropins	7
Chemie des Gonadotropins	10
II. <u>Standardisierung und Anwendung des Choriongonadotropins</u>	12
Chemische Reaktionen	14
Biologische Reaktionen	15
Immunologische Reaktionen	19
Die Durchführung der Methode	20
Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	26

E i n l e i t u n g

ASCHHEIM untersuchte zum ersten Mal eine 32 Jahre gelagerte, in Alkohol fixierte Placenta auf gonadotrope Aktivität durch Einpflanzung von kleinen Stücken dieser Placenta in weibliche unreife Ratten. Seine Beobachtungen erschienen in einer Veröffentlichung "Sur la stabilité des hormones gonadotropes dans leur tissus d'origine". Im Janre 1931 beschäftigte sich GORONCY mit der Stabilität der gonadotropen Hormone. GORONCY hat noch nach Monaten an mit Blut und Urin befleckten Wäschestücken gonadotrope Hormone festgestellt. Weitere Hinweise über die Stabilität des HCG in der von mir eingesehenen Literatur finden sich bei CH.H.LI, GURIN, BACHMANN, C.U. WILSON und F. BISCHOFF. Sie weisen darauf hin, daß sie in der Lösung mit Wasser, Alkohol und Aceton nicht sehr stabil sind. In trockenem Zustand ist dieses Hormon jedoch sehr stabil und bleibt bei 50° C noch erhalten. LEWIN, SEGER, LABACH berichteten 1961 über eigene Untersuchungen. Sie lagerten Hypophysen von Rindern, Kälbern und Schweinen in absolutem Alkohol und überprüften nach 7-monatiger Lagerung die Aktivität. Eingefrorene Hypophysen der gleichen Tiere wurden nach vier Monaten mit derselben Methode untersucht. Sie stellten fest, daß das konservierte Hypophysengewebe gonadotrope Aktivität zeigte.

Diese Ergebnisse müßten durch quantitative Untersuchungen ergänzt und gesichert werden. Meine Aufgabe war es, das im

Harn schwangerer Frauen vermehrt ausgeschiedene gonadotrope Hormon auf seine Haltbarkeit hin zu überprüfen. Durch Herstellung von Verdünnungsreihen habe ich außerdem versucht, noch eine grobe quantitative Untersuchung durchzuführen.

I. Die Hypophyse und ihre Hormone

a) Allgemeines

Nach der Literatur waren es zuerst CUSHING im Jahre 1909 und dann ASCHNER 1912, die über Zusammenhänge zwischen der Hypophyse und den Keimdrüsen berichteten. Sie stellten fest, daß es nach operativer Entfernung der Hypophyse bei Hunden zu schweren Ausfallserscheinungen an den Keimdrüsen und schließlich zu einer Atrophie des gesamten Genitaltraktes kommt. Ferner wurde bei diesen Arbeiten beobachtet, daß nach Hypophysektomie älterer geschlechtsreifer Tiere sich die gesamten Geschlechtsorgane zurückbilden. Schließlich wurde festgestellt, daß hypophysenzerstörende Geschwülste zu gleichartigen Krankheitsbildern führen.

In den Jahren 1921 und 1922 konnten EVANS und LONG die ersten Versuche mit Hypophysenextrakten durchführen. Sie zeigten u.a., daß bei Ratten nach Injektion von wässrigen Hypophysenextrakten es zu gonadalen Überfunktionserscheinungen kommt. Insbesondere wurden von EVANS starke Veränderungen des Ovars nachgewiesen.

Diese Forschungsleistungen erfuhren eine wesentliche Ergänzung durch die Arbeiten von ZONDEK und ASCHHEIM in den Jahren 1927 und 1928 sowie durch die Arbeiten des Amerikaners P.E. SMITH in den Jahren 1927 bis 1930. Bei der Zufuhr von Hypophysenextrakten wurde eine schnellere Reifung und ein deutliches Wachstum der Follikel festgestellt. Bei diesen Arbeiten gelang es ASCHHEIM und ZONDEK 1927 und gleichzeitig den Japanern MURATA und ADACHI, das Choriongonadotropin zu entdecken. Es lag nahe, daß theoretisch zunächst die Bildung des Gonadotropins auf eine Wirkung der Hypophyse zurückgeführt wurde. ASCHHEIM und ZONDEK differenzierten aber noch weiter die Wirkung des Gonadotropins und führten eine unterschiedliche Wirkung bei Reifung und Wachstum der Follikel auf zwei verschiedene Hormone des Hypophysenvorderlappens zurück. ZONDEK nannte die beiden vermuteten Hormone Prolan A und Prolan B. Er ging dabei davon aus, daß eines dieser Hormone für die Follikel-Stimulierung und das andere für die Gelbkörperbildung spezifisch sei.

Ein neuer wesentlicher Markstein in der Forschung auf diesem Gebiet war 1930 die Feststellung von COLLIP, daß nach Verpflanzungen von Choriongewebe es zu nachfolgenden Veränderungen kommt, die auf eine Sekretion dieses Gewebes zurückgeführt werden müssen. PHILIPP vertritt die Meinung, daß nicht die Hypophyse als Ursprung des Choriongonadotropins angesehen werden muß, sondern das Chorion der Entstehungsort für das Gonadotropin im Harn

der Schwangeren ist. KIDO versuchte diese z. T. theoretischen Vermutungen zu beweisen, indem er Choriongewebe in die vorderen Augenkammern von Kaninchen einpflanzte. Nach Einheilung dieses Gewebes war es nun möglich, genau die Sekretion der Choriongonadotropins zu erfassen. Im Jahre 1930 entdeckte COLE und HART und gleichzeitig auch ZONDEK, daß es im Harn trächtiger Stuten ebenfalls zur Ausscheidung eines Gonadotropins kommt. Durch weitere Arbeiten von ASTWODD, EVANS und SIMPSON, LYONS und TURPEINEN wurde dann gezeigt, daß es sich bei dem Hormon im Harn trächtiger Stuten um ein besonderes Gonadotropin handelt.

b) Die gonadotropen Hormone

Durch eine Vielzahl von wissenschaftlichen Arbeiten auf diesem besonderen Gebiet der Hormonforschung sind wir heute in der Lage, die einzelnen gonadotropen Hormone entsprechend ihrem Wirkungsprinzip und ganz besonders entsprechend ihrem Entstehungsort genauer einzuteilen. Diese Einteilung war erst möglich, nachdem erkannt wurde, daß viele unter einem besonderen Namen laufende Hormone miteinander identisch sind. Z.T. werden im heutigen Schrifttum die deutschen, z.T. die angloamerikanischen Bezeichnungen gebraucht. In der nachfolgenden Übersicht habe ich versucht, diese verschiedenen Bezeichnungen richtig einzuordnen.

Wir unterscheiden heute drei verschiedene Gonadotropine, die im Hypophysenvorderlappen gebildet werden:

Das Follikelstimulierende Hormon oder abgekürzt FSH wird in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Im deutschen Schrifttum wird es auch als Prolan A und Thylakentrin, als Gonadotropin I, gametokinetisches oder gametogenes Hormon bezeichnet. Im angloamerikanischen Schrifttum finden wir es als follicle hormone bzw. als follicle ripening hormone.

Im Gegensatz dazu wird in den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens das Interstitialzellen-stimulierende Hormon (abgekürzt IOSH) gebildet. Im deutschen Schrifttum finden sich dafür die Bezeichnungen: Luteinisierungshormon (abgekürzt LH), Prolan B, Gonadotropin II, Gelbkörperreifungshormon, Metakentrin. Im englisch sprechenden Schrifttum wird es als interstitial cell stimulating hormone bzw. luteinising hormone angeführt.

Die gonadotrope Wirkung des dritten Hormons aus dem Hypophysenvorderlappen ist z.T. noch umstritten. Von deutscher Seite wurde es entsprechend seiner Wirkungsweise als luteomammotropes Hormon (abgekürzt LMTH) und auch Prolaktin, Mammotropin, Luteotropin und lactogenes Hormon bezeichnet. Im ausländischen Schrifttum findet es sich als luteotropic hormone (abgekürzt LTH).

Dieser Gruppe von Gonadotropinen rein hypophysären Ursprungs steht eine weitere Gruppe von gonadotropen Hormonen gegenüber, die - ohne erkennbare unmittelbare Beziehung zur Hypophyse - ihren Ursprung im Chorion bzw.

chorionähnlichen Gewebe haben. Sie finden sich nach den bisherigen Forschungen nur beim Menschen, bei verschiedenen Affenarten und bei Tieren der Pferderasse.

Das menschliche Chorion-Gonadotropin mit der Abkürzung HCG hat seinen Ursprung in den Langhans'schen Zellen der Chorionzotten der Placenta. Im angloamerikanischen Schrifttum wird es als human chorionic gonadotropin (HCG), pregnancy urine hormone (PU) oder anterior-pituitary hormone (APL) bezeichnet.

Für das Serumgonadotropin schwangerer Stuten wird als Entstehungsort das Endometrium bzw. die Chorionzellen beschrieben. Die im deutschen Schrifttum gebräuchliche Abkürzung PMS ergibt sich aus der englischen Bezeichnung pregnant mare's serum gonadotropin. Es wird auch als equine gonadotropin aufgeführt. Schließlich kommt es noch zum Auftreten eines Gonadotropins, das bisher keinen eigenen Namen hat. Es entsteht nur bei pathologischen Zuständen (Tumoren des Choriongewebes bzw. chorionähnlichen Gewebes). Beschrieben wurde es bisher bei Choreaepitheliomen (bei Frauen und Männern), bei Blasenolen, bei Hoden-atheromen, Hodenteratomen und Hodenkarzinomen. Es ist bis heute noch nicht ganz klargestellt, ob die Gonadotropine der Hypophyse und die Schwangerengonadotropine identisch sind. Nach LEWIN muß beiden eine gemeinsame Wirkung auf die peripheren Hormone zugesprochen werden. Ferner ist gezeigt worden, daß sich die vorderlappenähnlichen Hormone nicht ohne Anwesenheit der Hypophyse

bilden können. Auf der anderen Seite bestehen gewisse chemische und physiologische Unterschiede, die bisher nicht völlig aufgeklärt werden konnten. Bisher konnte auch nur beim Choriongonadotropin eine genaue Bestimmung einer internationalen Einheit erfolgen.

c) Physiologie des Choriongonadotropins

Das physiologisch auftretende Choriongonadotropin konnte bisher nur in der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Bezüglich der Bedeutung dieses Auftretens sind wir bisher nur auf Mutmaßungen angewiesen.

Die Erhaltung der Schwangerschaft ist abhängig von der Funktion des Gelbkörpers, der sich bei Eintritt der Gravidität in den Schwangerschaftsgelbkörper umbildet. Die Heranbildung und die Erhaltung des Gelbkörpers ist aber nur möglich bei Vorhandensein des Interstitialzellen-stimulierenden Hormons.

Auf der anderen Seite wurde nun von J.A. BRUNER, WITSCHI und GARDNER nachgewiesen, daß tatsächlich die menschliche Hypophyse verhältnismäßig geringe Mengen an interstitialzellen-stimulierendem Hormon enthält. Wahrscheinlich reichen diese vorhandenen Mengen überhaupt nicht aus, um die Funktion des Corpus luteum zu unterhalten.

BROWN, J.S.L. und VENNING, E.M. zeigten nun, daß das HCG eine Weiterexistenz des Gelbkörpers sichert, sofern es kurz vor der zu erwartenden Menstruation gegeben wird. Das menstruelle Corpus luteum verwandelt sich dann in einen

Schwangerschaftsgelbkörper. In ähnlicher Weise zeigte BRADBURY, BROWN und GRAY, daß das Choriongonadotropin - wenn es in der follikulären Phase des Cyclusablaufes gegeben wird - keine Wirkung auf den Cyclus nat. Wird das Choriongonadotropin jedoch in der Luteinphase gegeben, so wird diese Phase um etwa zwei Wochen verlängert.

Es kann daher die Vermutung von WERTH als durchaus berechtigt gelten, daß das Choriongonadotropin bei bestimmten Arten - nämlich Menschen, bestimmten Affenrassen und Equiden - die Funktion des nicht in ausreichendem Maße in der Hypophyse bereitgestellten Interstitialzellen-stimulierenden Hormons übernimmt, und zwar für die Zeitspanne, in der der Gelbkörper für die Schwangerschaft erforderlich ist.

Von E. PHILIPP und STEWART wurde gezeigt, daß das Choriongonadotropin in den Langhans'schen Zellen der Chorionzotten der Placenta gebildet wird. Dabei kommt es zu einem allmählichen Ansteigen der Ausscheidung, die etwa am 50. bis 60. Tag nach dem Beginn der letzten Periode ihren Höhepunkt erreicht. Anschließend kommt es zu einem erheblichen Absinken des Spiegels im Serum und im Harn, bis der Spiegel zuletzt auf einem relativ niedrigen Stand stehen bleibt.

Von BRADBURY und Mitarbeitern wurde gezeigt, daß das nach einer Kastration verabfolgte Choriongonadotropin - nachdem die Patientin mit Follikulin und Progesteron

vorbehandelt wurde, um die Schleimhaut der Gebärmutter vorzubereiten - keine Umwandlung der Uterusschleimhaut zum Deciduatyp verursacht. Es ergibt sich somit, daß das Hormon nicht unmittelbar auf die Schleimhaut der Gebärmutter, sondern nur auf das Corpus luteum wirkt. Die Autoren schlossen daraus, daß es sich bei diesem Hormon demnach um den luteotropen Faktor handelt. PLATE nimmt an, daß es neben der luteotropen Wirkung auch zu einer luteinisierenden Wirkung kommt. Diese Annahme erfuhr eine gewisse Bestätigung durch die Versuche von BERGMANN und WAGLEN, die Frauen mit cystisch-glandulärer Hyperplasie Choriongonadotropin gaben. Daraufhin konnte ein funktions-tüchtiger Gelbkörper nachgewiesen werden. Es wäre damit die Annahme PLATES, daß eine luteinisierende Wirkung besteht, bestätigt.

Von besonderem Interesse ist weiterhin, daß das Choriongonadotropin sowohl in gereinigter Form wie als Rohpräparat auch auf das männliche Interstitium einwirkt. Es wird dadurch die Synthese des Testosterons und die Sekretion angeregt.

Kritisch ist zu all den Versuchen zu bemerken, daß sie an sonst gesunden Frauen durchgeführt wurden. Bei allen Patientinnen lagen keine Anzeichen einer hypophysären Störung bzw. hypophysärer Ausfallerscheinungen vor. Es besteht also die Möglichkeit, daß durch die Wirkung des Choriongonadotropins der Gehalt an luteo-mammotropem Hormon in der eigenen Hypophyse gesteigert wird, durch

den es dann zu der beobachteten luteotropen Wirkung kommt. Andererseits ist auch nicht auszuschließen, daß das Choriongonadotropin ganz die Funktion des Interstitialzellen-stimulierenden Hormons übernimmt, weil bei der Schwangerschaft die Östrogene und das Progesteron durch die hypophysäre Sekretion blockiert werden. Dafür würde z.B. sprechen, daß nach Injektion von 5000 bis 20000 I.E. Choriongonadotropin während der Luteinphase sich der Cyclus um gut vierzehn Tage verlängert und daß die Schleimhaut der Gebärmutter einen Deciduatyp aufweist, also eine Pseudoschwangerschaft vorliegt.

d) Chemie des Gonadotropins

Erst in den letzten Jahren gelang es einwandfrei nachzuweisen, daß die gonadotropen Hormone zu den Proteohormonen gehören. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß bei allen Gonadotropinen als wesentlicher Bestandteil des Moleküls Hexosen bzw. Aminohexosen vorhanden sind. Wenn man diese Hexosen von ihrer Eiweißbindung lösen will, kommt es immer zu einer Zerstörung des Moleküls. Es ist daher anzunehmen, daß zumindest teilweise die Wirkung der Gonadotropine auf diese Hexosen zurückzuführen ist.

Nach LI, CH.H., EVANS, LUNDGREN, GURIN, BACHMANN und WILSON hat das Choriongonadotropin ein Molekulargewicht von 100000 . Zu 5,2 % sind im Molekül Aminohexosen (GURIN, BACHMANN, WILSON) und zu 10,7 % Hexosen nachweisbar. Demgemäß besteht ein Verhältnis Hexosen : Aminohexosen von

2 : 1.

Von den Eiweißkomponenten wurden nachgewiesen: Stickstoff zu 12,03 % (GURIN, BACHMANN, WILSON), Schwefel zu 1,96%, Tryptophan zu 0,15% (LI, CH.H.) und Tyrosin zu 1,2%, (GURIN, BACHMANN, WILSON, LI, CH.H.). Cystin wurde nicht festgestellt.

Choriongonadotropin kann aus dem Harn durch Ausfällung mit Alkohol gewonnen werden. Dieses war die erste Beobachtung von ASCHHEIM und ZONDEK. 1943 gelang es KATZMANN und Mitarbeitern, dieses gonadotrope Hormon durch Adsorption an Permutit in hochgereinigter Form darzustellen.

Im Jahre 1948 haben dann CLAEISSON und andere ein kristallisiertes Choriongonadotropin hergestellt, indem sie es durch Adsorption an Benzoesäure darstellten, es dann mit Aceton extrahierten und bei Verwendung wechselnder Pufferlösungen in 85% Alkohol verarbeiteten. Das gereinigte Präparat wird darin Phosphatpuffer mit einer 10%igen wässrigen Protaminlösung versetzt. In dieser Lösung ist das Hormon haltbar. Es kann dann bei einem pH von 3,5 in 50% Alkohol durch Zusatz einer 5% alkoholischen Kresol-Lösung ausgefällt werden.

Von Bedeutung scheint zu sein, daß das Gonadotropin sich in manchen Bestandteilen deutlich vom interstitialzellen-stimulierenden Hormon unterscheidet. Beim Choriongonadotropin wurde als wesentliche Hexose die Galaktose, beim interstitialzellen-stimulierenden Hormon die Mannose nachgewiesen (GURIN, S., LI, CH.H., SIMPSON, M.E. und EVANS)

Es ist durchaus möglich, daß diese chemische Verschiedenheit mit eine Ursache der Unterscheidungsmöglichkeit bei den Testierv Verfahren, wie sie weiter unten angeführt werden, ist. Dabei werden aber auch physikalische Eigenschaften eine Rolle spielen. So ist z.B. HCG in Wasser gut löslich, während ICSH in Wasser nur schwer bzw. sogar unlöslich ist.

Chorion-Gonadotropin unterliegt der Einwirkung verschiedener Fermente. Von ABRAMOWITZ und HISAW konnte gezeigt werden, daß es sowohl durch Ptyalin, Trypsin, Pepsin, Chymotrypsin und Takadiastase zerstört wird. Von DICKENS und WIESNER und MARSCHALL wurde gezeigt, daß Pepsin erst nach sehr langer Einwirkung zerstörend auf dieses Hormon wirkt. Für Differenzierungsmöglichkeiten erscheint wichtig, daß HCG durch Ketone nur sehr langsam, ICSH dagegen durch Keton sehr schnell zerstört wird (LI, CH.H., EVANS und SIMPSON).

II. Standardisierung und Anwendung des Choriongonadotropins

Bei der Anwendung des Choriongonadotropins ergeben sich vielfache Übereinstimmungen mit dem interstitialzellenstimulierenden Hormon, da ja beide Hormone - wenn auch verschiedenen Ursprungs - eine gleichsinnige Wirkung haben.

Sowohl bei der Frau wie auch beim Mann kommt es durch diese Hormone zu einer unmittelbaren Wirkung auf die Gonaden, die zur Entwicklung gebracht werden. Dadurch können z.B. die Degenerationerscheinungen, die bei hypophysektomierten Tieren auftreten, abklingen. Weiterhin ist auch die Wirkung beider Hormone auf das Ovar, das unter der Hormonwirkung zum Follikelsprung reift, gleichsinnig.

Aus diesem Grunde sind auch die Bestimmungen einer Einheit der beiden Hormone auf gleiche Testiermethoden aufgebaut. Aber nur bei Choriongonadotropin wurde eine internationale Einheitsbestimmung festgelegt. Als Einheit des HCG (Internationale Einheit) wurde Aktivität eines internationalen Standardpräparates von 0,1 mg festgelegt. Für ICSH wurde von Simpson, EVANS, CH.H. LI vorgeschlagen, die Hormondosis zu wählen, die bei hypophysektomierten Ratten 6 Tage nach der Operation - und am 26. - 28. Lebenstag des Tieres - bei intraperitonealer Injektion nach 3 Tagen zu einer Reaktion am Chromatingerüst der Interstitialzellen führt. Für die Bestimmung des Choriongonadotropins können Gewichtszunahmen an der Prostata, an den Vesikulardrüsen bzw. an beiden zusammen bei infantilen Ratten gewählt werden. DICZFALUSY, HÖGBERG, WESTMANN und HOLMGREN zeigten, daß die Testierung auch quantitativ möglich ist.

Für die klinische Anwendung erscheinen die qualitativen Bestimmungen praktisch ausreichend. Es darf in diesem Zusammenhang auf die Methoden von ASCHHEIM - ZONDEK, von

FRIEDMANN und von GALLI-MAININI verwiesen werden.

Von Bedeutung ist aber bei den klinischen Testierungen die unterschiedliche Wirkung von HCG und ICSH, da sie differentialdiagnostisch sehr wesentlich sein können. Untersucht man z.B. einen Harn auf seine gonadotrope Eigenschaften, so kann es für die Differentialdiagnose wichtig sein, ob es sich dabei um eine Gravidität - also ICSH - Wirkung - handelt, denn dann ist der Ovulationstest nach FRIEDMANN bzw. der Mäusetest von Aschheim - ZONDEK positiv. Liegt aber dagegen eine vermehrte Gonadotropinausschüttung im Klimakterium vor, so ist der ASCHHEIM-ZONDEK-Test wie auch der FRIEDMANN-Test negativ.

Eine unterschiedliche Wirkung der beiden Hormone - die vielleicht durch die oben angeführten chemischen Verschiedenheiten bedingt ist - ergibt sich bei der intraperitonealen Anwendung. Das interstitialzellen-stimulierende Gonadotropin wirkt nach intraperitonealer Injektion auf alle anderen Gonadotropine antagonistisch. Demgegenüber zeigt das Choriongonadotropin bei intraperitonealer Injektion keinen Antagonismus gegen andere Gonadotropine, vielmehr zeigt es ein deutliches Zusammenwirken mit diesen gonadotropen Hormonen.

Nachweis des gonadotropen Hormons

a) Chemische Reaktionen

In der Literatur werden eine Reihe chemischer Reaktionen

beschrieben, die jedoch keine befriedigenden Ergebnisse zeigen. Der Grund liegt in der Hauptsache darin, daß die chemische Struktur gonadotroper Hormone noch nicht ausreichend geklärt und deshalb ein exakter chemischer Nachweis nicht möglich ist. Nur mit Hilfe biologischer Schwangerschaftsreaktionen konnte man bisher gonadotrope Substanzen mit ausreichender Sicherheit nachweisen.

b) Biologische Reaktionen

Die biologischen Schwangerschaftsreaktionen nehmen von den Versuchen von ASCHHEIM und ZONDEK ihren Ausgang. Im Jahre 1928 hatten ASCHHEIM und ZONDEK entdeckt, daß im Urin von Schwangeren sowohl das Ovarialhormon als auch das Hypophysenhormon in großer Menge ausgeschieden werden.

Beide Forscher hatten zuvor durch Einpflanzen kleiner Stückchen von Hypophysenvorderlappen in die Oberschenkel infantiler weißer Mäuse ebenso eine "Brunst" provozieren können, wie dies durch die Hormone des Eierstocks erfolgt. Es handelte sich dabei um Tiere, bei denen wegen ihres Alters (3-4 Wochen) und Gewichts (6-8 g) mit Sicherheit nie zuvor eine Brunst eingetreten war. Dabei konnte nach 90-100 Stunden durch Vaginalabstrich der weißen Mäuse als Beweis das von ALLEN und DOISY angegebene Schollenstadium nachgewiesen werden. Darüberhinaus zeigte sich eine Wachstumsvergrößerung am Uterus. Am Ovar fand sich ebenfalls eine durch Follikelwachstum bedingte Vergrößerung, außerdem die Bildung blutgefüllter Follikel und Corpora lutea mit Einschluss.

Diese Zeichen der Brunst durch Einpflanzung von Hypophysenvorderlappenstücken konnten nur an infantilen, nicht aber an kastrierten Mäusen ausgelöst werden. Hingegen konnte man die gleichen Reaktionen erreichen, wenn menschliche Placenta, Decidua gravidarum und Schwangerenblut eingepflanzt wurden, jedoch mit der Einschränkung, daß das Blut spätestens zwei Tage nach der Entbindung abgenommen war.

Auf der Suche nach dem Verbleib der Hormone während der Gravidität waren die beiden Forscher auf die Entdeckung gestoßen, daß durch Injektion von Schwangerenurin die gleiche Reaktion an den Ovarien infantiler weißer Mäuse ausgelöst werden konnte, wie sie dies bei ihren vorhergehenden erfolgreichen Versuchen beobachtet hatten. Die Injektion von Urin nichtschwangerer Frauen blieb ohne Reaktion.

Diese Beobachtung führte zu dem ersten biologischen Schwangerschaftstest, der nach den beiden Forschern ASCHHEIM-ZONDEK bezeichnet wurde. Er besitzt ein solches Maß an Sicherheit zum Nachweis einer Gravidität, daß er bisher von keiner anderen Reaktion übertroffen werden konnte.

Die Originalmethode, wonach an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je einer Maus eine zunehmende Menge Morgenurin injiziert wird, hat jedoch einige Nachteile. Da die Tiere erst am 5. Tag nach der ersten Injektion getötet und auf

die genannte Hypophysenreaktion hin untersucht werden, verstreicht damit notgedrungen eine reaktionslange Zeit. Man stellte sich deshalb zur Aufgabe, diese Zeitspanne von fünf Tagen zu verkürzen. Dies gelang schließlich B. ZONDEK, indem er eine Methode fand, womit er durch Fällung der Hormone einer größeren Urinmenge ein Hormonkonzentrat herstellte und dieses Konzentrat vier weißen infantilen Mäusen zu gleichen Dosen einspritzte. Das Ergebnis lag im Gegensatz zu früher bereits schon nach 51-57 Stunden, also nach etwa drei Tagen vor. Seitdem wurde immer wieder versucht, die Zeitdauer dieses Schwangerschaftstestes noch zu verkürzen, ohne aber seine Zuverlässigkeit zu beeinträchtigen.

In diesem Sinne sind die Versuche von FRIEDMANN und REIPRICH zu nennen, die die Reaktionszeit bis zu 24 bzw. 30 Stunden verkürzen konnten.

Bemerkenswert an den Untersuchungsergebnissen REIPRICHS war zudem noch, daß an seinen Versuchstieren - weiblichen juvenilen Ratten - nach Injektion von Schwangerenurin eine Hyperaemie der Ovarien beobachtet wurde und so ein neues Kriterium für den Nachweis einer Gravidität gefunden war. Eine weitere Verbesserung einer Methode führte schließlich zu einer Verkürzung der Wartezeit auf sechs Stunden.

Waren die Untersuchungen bisher ausschließlich an Warmblütlern durchgeführt worden, so entdeckte SHAPIRO,

ZWARENSTEIN, GASCHE und BICKENBACH, daß Ovulation und Eiablage ausgelöst werden, wenn Schwangerenurin dem süd-afrikanischen Krallenfrosch injiziert wird. Damit war eine neue Methode zum Schwangerschaftsnachweis gefunden. Die standardisierte Methode besitzt eine ähnlich hohe Treffsicherheit wie die ASCHHEIM - ZONDEK-Reaktion, hat aber gegenüber dieser Methode den Vorzug, daß die Durchführung technisch einfacher vonstatten geht. Zudem können die Tiere nach vier bis sechs Wochen wieder verwendet werden. Der Nachteil dieser Methode besteht aber darin, daß die Tiere in Europa nur in besonderen Zuchtanstalten gezüchtet und gehalten werden können.

Im Jahre 1947 entdeckte GALLI - MAININI, daß durch Injektion von Schwangerenurin beim Männchen des Bufo arenarum Hensel eine Spermatorrhoe provoziert werden kann. Später wurde weiterhin von anderen Forschern gefunden, daß der gleiche Effekt auch bei Männchen anderer Frosch- und Krötenarten, die bei uns heimisch sind, ausgelöst werden kann. Damit waren die Schwierigkeiten im Hinblick auf Züchtung und Haltung der Tiere beseitigt.

Um mögliche Fehlresultate - vor allem durch jahreszeitlich bedingte Schwankungen der Sensibilität - zu vermeiden, werden an manchen Kliniken Kontrollteste durchgeführt. So wird beispielsweise an der Städtischen Frauenklinik in Offenbach unter Prof. Dr. H. LEWIN ein Schwangerschaftstest nach HEINZE zur SONNE von REIPRICH zur Kontrolle verwandt, wobei nach Injektion von Schwangerenurin in den Schwanz juveniler weib-

licher Ratten eine Hyperaemie der Ovarien hervorgerufen wird. Die lange Reaktionszeit des REIPRICH-Testes (30 Stunden) wurde dadurch auf ca. zwei Stunden verkürzt.

c) Immunologische Reaktionen

Bei den neuen Schwangerschaftsreaktionen handelt es sich, wie schon gesagt, um Versuche auf immunologischer Grundlage. Sie beruhen ebenso wie die biologischen Reaktionen auf den Nachweis gonadotropen Hormons, das im Harn schwangerer Frauen vermehrt ausgeschieden wird. Dieser Nachweis geschieht mit Hilfe einer Antigen-Antikörperreaktion, genauer gesagt, einer Haemagglutinations-Hemmungsreaktion.

Man benötigt zwei Reagenzien:

1. Hammelerythrozyten, die mit Formalin und Tanin behandelt wurden und an die menschliches Choriongonadotropin angelagert worden ist. Sie bilden das Antigen.
2. Antiserum, das von Kaninchen gewonnen wurde, die mit menschlichem Choriongonadotropin immunisiert worden sind.

Als 3. Reagenz kommt hinzu der Harn, der entweder von einer Nichtschwangeren stammt oder einer Schwangeren und in diesem Fall freies Choriongonadotropin enthält.

Bringt man diese Reagenzien nun zusammen, dann gibt es zwei Möglichkeiten:

1. das Antigen (die sensibilisierten Hammelerythrozyten) verbindet sich mit den Antikörpern des Serums; es tritt

eine Haemagglutination ein. Die Folge ist eine diffuse gelbbraune Ablagerung am Boden des Ampullengläschens. Der Test ist negativ.

2. Fügt man diesem Gemisch nun Urin zu, der von einer Schwangeren stammt, Urin also, der freies Gonadotropin enthält, dann reagiert dieses freie HCG mit den Antikörpern des Serums. Es verhindert die Haemagglutination, die Erythrozyten bleiben frei und sedimentieren sich ab. Sie bilden am Boden des Ampullengläschens einen typischen Ring; Der Test ist positiv.

E i g e n e V e r s u c h e

Meine Aufgabe war es nun, die Stabilität der Gonadotropine in dem Schwangerenurin zu prüfen. Es wurden Urine von 14 schwangeren Frauen untersucht und gestufte Schwangerschaftsteste nach HARTLEB durchgeführt.

Die Durchführung der Methode

Der Urin von Schwangeren wird durch einen Filter gegeben und ein Hormonkonzentrat hergestellt, das die erste Stufe darstellt.

Durch fortlaufende Verdünnung dieses Konzentrates kommt man zu den insgesamt 7 Stufen, die nach HARTLEB benannt sind.

Versuchsmenge (Urin verdünnt mit Aquadest)

Stufe	I	2,0 ccm	Urin			1. Tier
Stufe	II	1,0 "	"	+	0,0 Aquadest	2. Tier
Stufe	III	0,8 "	"	+	1,2 "	3. Tier
Stufe	IV	0,6 "	"	+	1,4 "	4. Tier
Stufe	V	0,4 "	"	+	1,6 "	5. Tier
Stufe	VI	0,2 "	"	+	1,8 "	6. Tier
Stufe	VII	0,1 "	"	+	1,9 "	7. Tier

Injiziert wird die Versuchsmenge in den dorsalen Lymphsack unter Einstich am Oberschenkel und unter vorsichtigem Vorschieben der Injektionsnadel unterhalb der Rückenhaut. (Alle 7 Tiere wurden nacheinander eingespritzt).

Die geimpften Tiere setzt man in ein trockenes Gefäß. Etwa nach zwei Stunden (und dann nach 24 Stunden) entnimmt man mit einer Pipette Urin aus der Kloake. Gewöhnlich aber genügt es, die Tiere hoch zu nehmen, wobei sich der Kloakeninhalt spontan auf einen darunter gehaltenen Objektträger entleert. Ein Tropfen Urin wird auf einem Objektträger bei 600=facher Vergrößerung auf Vorhandensein von Spermatozoen untersucht. Bei positivem Ausfall sieht man langgestreckte, leicht gebogene und spitz zulaufende Kopf-Spermen.

Die hier angestellten Untersuchungen sollen nachprüfen, ob Gonadotropine nach einiger Zeit der Lagerung ihre gonadotrope Aktivität beibehalten.

Für diesen Zweck wurde der Schwangerschaftsurin mit 5%iger Essigsäure (5 ccm) im Kühlschrank gelagert und diese Versuche nach vier Wochen (1. Tag des letzten Versuches)

dann wieder nach zwei Monaten wiederholt.

Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

E r g e b n i s

Test.-Nr.	am 15.1.1961	+	+	+	+	+	+	+	+		+ = positiv
1	Nach 4 Wochen	+	+	+	+	+	+	+	+	ø	ø = negativ
	Nach 12 Wochen	+	+	+	+	+	+	+	+	ø	
Test.-Nr.	am 17.5.1961	+	+	+	+	+	+	+	+	ø	
2	nach 4 Wochen	+	+	+	+	+	+	+	ø	ø	"
	nach 12 Wochen	+	+	+	+	+	+	+	ø	ø	
Test.-Nr.	am 25.7.1961	+	+	+	+	+	+	+	+	ø	
3	nach 4 Wochen	+	+	+	+	+	+	ø	ø		"
	nach 12 Wochen	+	+	+	+	ø	ø	ø			
Test.-Nr.	am 25.7.1961	+	+	+	+	ø	ø	ø			
4	nach 4 Wochen	+	+	+	+	ø	ø				"
	nach 12 Wochen	+	+	+	+	ø	ø	ø			
Test.-Nr.	am 25.7.1961	+	+	+	+	ø	ø				
5	nach 4 Wochen	+	+	+	+	ø	ø				"
	nach 12 Wochen	+	+	+	+	ø	ø	ø			
Test.-Nr.	am 19.1.1962	+	+	+	+	ø	ø				
6	nach 4 Wochen	+	+	+	+	ø	ø				"
	nach 12 Wochen	+	+	+	+	ø	ø				

Test-Nr.	am 19.1.1962	+ + + + + +	+ = positiv
7	nach 4 Wochen	+ + + + + +	Ø = negativ
	nach 12 Wochen	+ + + + + Ø Ø	
Test-Nr.	am 4.7.1962	+ + + + + + Ø	
8	nach 4 Wochen	+ + + + + + Ø	"
	nach 12 Wochen	+ + + + + Ø Ø	
Test-Nr.	am 16.7.1962	+ + + + + + +	
9	nach 4 Wochen	+ + + + + + +	"
	nach 12 Wochen	+ + + + + + +	
Test-Nr.	am 16.7.1962	+ + + + + + + Ø	
10	nach 4 Wochen	+ + + + + + + Ø	"
	nach 12 Wochen	+ + + + + + + Ø	
Test-Nr.	am 16.7.1962	+ + + + + + +	
11	nach 4 Wochen	+ + + + + + +	"
	nach 12 Wochen	+ + + + + + +	
Test-Nr.	am 16.7.1962	+ + + + + + +	
12	nach 4 Wochen	+ + + + + + +	"
	nach 12 Wochen	+ + + + + Ø Ø	
Test-Nr.	am 16.7.1962	+ + + + + + +	
13	nach 4 Wochen	+ + + + + Ø Ø	"
	nach 12 Wochen	+ + + + + Ø Ø	
Test-Nr.	am 19.7.1962	+ + + + + + +	
14	nach 4 Wochen	+ + + + + + +	"
	nach 12 Wochen	+ + + + + + Ø	

R e s u l t a t

Der Schwangerschaftsurin zeigt nach Einlegen in 5%ige Essigsäure (5 ccm) nach 4 Wochen und nach 12 Wochen gonadotrope Aktivität, nachgewiesen durch gestuften Schwangerschaftstest am Frosch oder an der Kröte.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Erste Beobachtungen und Untersuchungen über die Haltbarkeit gonadotroper Hormone haben im Jahre 1928 ASCHHEIM, danach CORONCY angestellt.

LEWIS, SEGER und LABACH untersuchten die Haltbarkeit dieser Hormone durch Hypophysenimplantation von Kindern, Kälbern und Schweinen auf infantile weise Mäuse.

In der vorliegenden Arbeit wird Choriongonadotropin, das im Urin schwangerer Frauen bekanntlich vermehrt ausgeschieden wird, dieser Untersuchung unterzogen. Der Nachweis geschieht mit Hilfe des GALLI - MAININI - Testes, der die zur Zeit am meisten angewandte und sicherste Methode zum Nachweis des Choriongonadotropins darstellt.

Der Urin wurde zu diesem Zweck mit 5%iger Essigsäure versetzt und im Kühlschrank gelagert. Untersuchungen nach 1 und 3 Monaten ergaben die gleiche gonadotrope Aktivität wie vor der Lagerung. Durch Anstellen von Verdünnungsreihen wurde eine grobe quantitative Bestimmung durchgeführt. Exakte quantitative Untersuchungen müßten diese Ergebnisse noch bestätigen.

L i t e r a t u r a n g a b e

- 1) ABRAMOWITZ, A.A. und HISAW, F.L. :
Endocrinology. 25 (1939), 633
- 2) ASCHHEIM, S., Sonderdruck:
"Sur la stabilité des hormones gonadotropes dans
leurs tissus d'origine". Extrait des comptes rendus
des seances de l'Academie des Sciences, séance
du 25 juin 1956.
- 3) ASCHHEIM, S. und ZONDEK, B.:
Klin.Wschr., 6 (1927), 1322
- 4) ASCHHEIM und ZONDEK:
Zit.n. H. Lewin, Handbuch d. Biol. und Path. d. Weibes
Seitz-Amreich, 1. Ergänzt.
- 5) ASCHNER:
Zit. n. H. Lewin u. W. Spiegelhoff,
Die Zyklushormone des Weibes, Ferd. Enke,
Stuttgart 1951
- 6) BERBLINGER:
Zit. n. Lewin u. Spiegelhoff,
Die Zyklushormone des Weibes s.o.
- 7) BISCHOFF, F.:
J.Biol.Chem., 165 (1946), 399
- 8) BOMSKOV:
Methodik der Hormonforschung Bd. II,
G. Thieme, Leipzig 1939
- 9) BRADBURY, J.T., Brown, WE. und GRAY, L.A.:
Recent Progress in Hormone Research
Acad. Press Inc. Publ., NY vol. 151 (1950)
- 10) BROWN, J.S.L. und VENNING, E.M.:
Am. J. Physiol., 123 (1938), 26
- 11) BRUNER, J.A.:
J.Clin. Endocrinol., 11 (1951), 360
- 12) COLLIP:
Zit.n. Hohlweg, Handbuch d. Biol. u. Path. des Weibes,
Seitz-Amreich, Bd. I, Urban und Schwarzenberg 1953
- 13) CROWE, CUSHING, HARVEY, HOMANS:
Zit.n. Lewin u. Spiegelhoff, Die Zyklushormone
des Weibes - s.o.
- 14) DICKENS, F.:
Biochem. J., 24 (1930), 1507

- 15) DICZFALUSY, E., HOLMGREN, H.J. und WESTMANN, A.:
Acta Endocrinolog., 5 (1950), 43
- 16) DICZFALUSY, E., HÖGBERG, B. und WESTMANN, A.:
Acta Endocrinolog., 5 (1950) 226
- 17) DICZFALUSY, HOLMGREN und WESTMANN:
Zit. n. Elert, Handbuch d. Biol. u. Path. des
Weibes Seitz-Amreich - s.o.
- 18) DONOVAN und HARRIS:
Zit.n. Westmann, handbuch der biol. u. Path. des
Weibes, - s.o.
- 19) ELERT:
Geburtsh. und Frauenheilk. 1952, S. 193
- 20) EVANS, SIMPSON und LI:
Zit. n. Elert, Handb. d. Biol. u. Path. des
Weibes - s.o.
- 21) EVERETT und SAWYER:
Zit.n. Westmann, Handbuch d. Biol. u. Path. d.
Weibes - s.o.
- 22) FAUVET:
Zit.n. Lewin u. Spiegelhoff, Die Zykluslshormone
des Weibes - s.o.
- 23) FEUCHTINGER
Zit. n. Elert, Handbuch d. Biol. u. Path. d. Weibes
s.o.
- 24) FRIEBERG und GREENBERG
Zit. n. Elert, Handbuch d. Biol. u. Path. des
Weibes - s.o.
- 25) GURIN, S.:
Proc.Soc. exp.-Biol.Med., 49, (1942), 48
- 26) GURIN, S., BACHMANN, C. u. WILSON, D.W.:
J. Biol. Chem., 128 (1939), 525
- 27) GURIN, S., BACHMANN, C. u. WILSON, D.W.:
Science, I, 89 (1939) 62
- 28) GURIN, S., BACHMANN, C. u. WILSON, D.W.:
J.Biol. Chemie., 133 (1940) 467
- 29) GAARENSTROOM u. de JONGH:
Zit.n. Elert, Handbuch d. Biol. u. Path. d.
Weibes - s.o.

- 30) KATZMANN, P.A., GOFRID, M., CAIN, C.K. und DOISY, E.A.:
J.Biol.Chem. 148, (1943) 5/1
- 31) LEWIN und Spiegelhoff:
Die Zyklushormone des Weibes, Ferd. Enke, Stuttgart
1951
LEWIN, H.:
Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes,
Seitz-Amreich, I. Ergänzungsband 1957
LEWIN, H., SEGER, E., LABACH, H.:
Vortrag, Kongreß der Mittelrheinischen Gesellschaft
für Geburtshilfe und Gynäkologie, 1961
- 32) LI, Ch.H.:
Vitamines and Hormones, Bd. VII Chemistry of
gonadotropic Hormones
Acad. Press Inc. Pub., New York 1949
- 33) LI, Ch.H., und EVANS, H.M.:
The Hormones, Bd. I The Chemistry of anterior
pituitary hormones.
Acad. Press Inc. Pub., New York 1948
- 34) LI, Ch.H., SIMPSON, M.E. und EVANS, H.M.:
J. Biol. Chem., 131 (1939), 259
- 35) LI, Ch.H., SIMPSON, M.E. und EVANS, H.M.:
Endocrinology, 27 (1940), 803
- 36) LICHTWITZ:
Zit. n. Lewin und Spiegelhoff, Die Zyklushormone
d. Weibes, s.o.
- 37) LUNDGREN, H.P., GURIN, S., BACHMANN, C. u. WILSON, D.W.:
J.Biol.Chem., 142 (1942), 367
- 38) PHILIPP, E.:
Zentralblatt Gynäkol., 54 (1930), 1858
- 39) PHILIPP, E.:
Dtsch.med.Wschr., 58 (1932), 217
- 40) Shedlowski, T., ROTHEN, A., GREEP, R.O., van DDYKE, H.B.
und CHOW, B.F.:
Science, 92 (1940), 17.
- 41) SIMPSON, M.E., EVANS, H.M. und LI, CH.H.:
J. Physiol.Chm., 33 (1943), 261
- 42) STEWART, H.L. jr.:
Am.J.Obstet. Gynecol., 61 (1951), 990
- 43) WERTH, G.:
Arzneimittel-Forsch., 5 (1955) 409, 735, 6 (1956) 7
- 44) WIESNER, B.P. und MARSCHALL, P.G.:
Quart.J.exp.Physiol., 21 (1931), 147

- 45) WITSCHI, E. und GARDNER, M.R.:
Endocrinology, 26 (1940), 565
- 46) ZONDEK, B. und ASCHHEIM, S.:
Z. Geburtshilfe 1926-90, 272-280
- 47) ZONDEK, B. und ASCHHEIM, S.:
Z. Geburtshilfe 1926-90, 387-392
- 48) ZONDEK, B. und ASCHHEIM, S.:
Zit. n. Lewin und Spiegelhoff, Die Zyklus-hormone
des Weibes - s.o.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Prof. Altmann (Med. Klinik); Artelt (Geschichte d. Medizin)
Amelung (Naturheilkunde); Betke (Arbeits- und Sozialmedizin);
Boeninghaus (Hals-Nasen-Ohren); Christ (Perkussion u. Ausk.)
Czerny (Physik); Danzer (Physik); De Rudder (Kinderklinik)
Felix (Chemie-Physiologie); Fischer (klinische Chemie)
Frick (Anatomie); Gänsslen (Med. Poliklinik); Geisendörfer (Chirurg.
Giersberg (Zoologie); Greven (Physiologie); Gunz (Orthopädische
Klinik; Halbsguth (Botanik); Heller (Geburtshilfe u. Gyn.);
Herzberg (Hygiene); Hoff (Medizinische Klinik); Holz (Pharmakologie)
Jürgens (Med. Klinik); Kahlau (Pathologie); Kramp (Genetik des
Menschen); Kühne (Chirurgische Poliklinik); Landes (Haut- u. Ge-
schlechtskrankheiten); Lewin (Die biologische Schwangerschafts-
reaktion); Martin (Med. Poliklinik); Meldan (Deutscher Sprachkurs);
Mittermaier (Hals-Nasen-Ohren); Ortmann (Anatomie); Otto (Augen-
heilkunde); Radenbach (Perkussion u. Auskultation); Rajewsky (Rönt-
gen), Ried (Chemie); Royen (Chemie); Reckow (Klinik der Zahn, Mund
u. Kiefer); Schmith (Gesundheitsfürsorge); Schwenzer (Gynäkologie
u. Geburtshilfe) Sandritter (Pathologie); Schumann (Rezeptierkurs);
Thiel (Augenheilkunde); Wieland (Chemie); Wiethold (Gerichtl.
Medizin); Wiedemann (Naturheilkunde); Wezler (Physiologie);
Zutt (Psychische u. Nervenkrankheiten)

(M.S.U. Siddiqui)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich, M.S.U. Siddiqui, geb. am 2.9.1934 in Amroha/Indien erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Versuche über die Aktivität menschlicher Choriongonadotropine (HCG) im Harn schwangerer Frauen" in der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Offenbach/Main unter Leitung von Direktor Prof. Dr.med. Herbert Lewin mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. H. Lewin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

M. S. U. Siddiqui

Seligenstadt/Hessen, den 27.4.1964

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Lewin
für die Überlassung der Arbeit und seine Unter-
stützung herzlichst Dank sagen.

Lebenslauf

Ich, M.S.U. Siddiqui, wurde am 2.9.1934 in Amroha/Indien als Kind des Dr. med. Aizad Buksh Siddiqui geboren.

Ich habe in Amroha die Volksschule und anschließend die Oberschule besucht.

1949 mußte meine Familie nach Pakistan flüchten. In Karachi ging ich bis zum Abitur auf die Oberschule.

Am 19.9.1955 legte ich an der Universität Karachi "Intermediate-Examination in Science" ab. Nach dieser Prüfung entschloß ich mich, Medizin in Deutschland zu studieren. Ich wählte die medizinische Fakultät an der Johann-Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main und nahm dort mein Studium im Jahre 1955 auf.

Am 26.7.1962 habe ich die ärztliche Prüfung mit Erfolg bestanden.

M.S.U. Siddiqui

